

**Untersuchungen zum Verhalten
des anorganischen Phosphats im Serum und Urin
bei Hypercalciurie, primärem Hyperparathyreoidismus
und Gesunden**

von
Dorothee Kalbe
aus
Frankfurt/Main

1973 № 399

Aus der Urologischen Abteilung
an der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. A. Sigel

**Untersuchungen zum Verhalten
des anorganischen Phosphats im Serum und Urin
bei Hypercalciurie, primärem Hyperparathyreoidismus
und Gesunden**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dorothee Kalbe

aus

Frankfurt/Main

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

an der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. A. Sigel

Untersuchungen zum Verhalten
des anorganischen Phosphats im Serum und Urin
bei Hypercalcaemie, primärem Hyperparathyreoidismus
und Gesunden



Physiologische Untersuchung
zur Wirkung der Parathormone
auf die Harn- und Knochenstoffwechsel
bei primärem Hyperparathyreoidismus
und Gesunden

Vorname

Nachname

Dekan: Professor Dr. L. Demling

Referent: Professor Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 28. August 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Allgemeines	1
II Material	6
III Methoden	7
IV Ergebnisse	9
V Diskussion	18
VI Zusammenfassung	27
VII Literaturverzeichnis	29

I. ALLGEMEINES

In Form seiner energiereichen Verbindungen (ADP, ATP) ist anorganisches Phosphat eine Substanz von vitaler Bedeutung für den Ablauf biologischer Prozesse (Ossifikation, Muskelkontraktion, Pufferwirkung im Urin, bzw. Determinierung der titrierbaren Azidität). Daneben liegt Phosphat in Lipidverbindungen vor (Phosphorlipide), in welcher Form es bei physiologischen und pathologischen Veränderungen des Fettstoffwechsels neuerdings verstärkt Beachtung findet. In der Vergangenheit sind auf Grund wesentlich verbesserter analytischer Methoden Mineralstoffe allgemein in das Zentrum pathophysiologischer Betrachtungen gerückt, doch hat es den Anschein, daß anorganisches Phosphat nicht seiner Bedeutung entsprechend berücksichtigt wurde. Die letzte deutschsprachige Monographie faßte die Pathophysiologie des Phosphatstoffwechsels im wesentlichen unter pädiatrischen Gesichtspunkten zusammen (1). Es fehlen aber Zusammenfassungen, die sich ausschließlich dem anorganischen Phosphat widmen und dabei die endokrinologischen und nephrologischen Beziehungen, sowie den Transportvorgang in den intrazellulären Kompartimenten gebührend berücksichtigen. Über die wichtigsten Phosphorfraktionen im Humanserum vermittelt Tabelle 1 einen Eindruck (1).

Fragestellung:

In jüngerer Zeit sind erstmals statistisch aussagekräftige Untersuchungen über anorganisches Phosphat in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bekannt geworden (2). Bei Männern soll es mit zunehmendem Alter zu einem Abfall des anorganischen Phosphats kommen, während Frauen nach einem frühen Abfall (zwischen 20 und 30 Jahren) später wieder zu einem relativen

Fraktion	Vollblut	Erythrozyten	Plasma
Gesamt-P	37,5 (29-52)	72 (47-114)	12,8 (11-16)
Säurelösl.P			
a) gesamt	23,0 (15-35)	56 (36-75)	4,0 (3,4-6,6)
b) anorg. P	3,2 (1,6-5,0)	2,8 (0,9-5,9)	3,8 (2,5-5,5)
c) organ. Ester-P	20,0 (13-30)	54 (42-72)	0,3 (0,2-1,0)

Säureunlösl.P

a) Lipoid-P	12,1 (7-18)	16,0 (7-27)	8,0 (5-13)
b) Protein-P (Nuclein-P)	1,0 (0,5-3,4)	1,6 (1,0-3,5)	0,3 (0-0,5)

Tabelle 1: Verteilung der Phosphorfraktionen im menschlichen Blut (1)
(Mittelwerte und Streubereich in mg/100ml)

Anstieg neigen (ab 40 Jahre). Die Angaben über den normalen Bereich schwanken in der Literatur zwischen 2,5 und 3,8 bis 4,0 mg/100 ml. Für die Interpretation klinischer Befunde ist die Tatsache von Bedeutung, daß eine Hypophosphatämie nicht unbedingt mit einer endokrinen Fehlregulation einhergehen muß, sondern bei 26 % der Fälle (3) ohne offensichtlichen klinischen Grund auftritt. Daneben führen insbesondere intravenöse Glucosegabe und Erbrechen zur Hypophosphatämie, ohne daß zunächst eine direkte Beteiligung endokriner Drüsen vermutet werden kann.

Ein großes Kollektiv klinischer Patienten, denen die Neigung zur Oxalatsteinbildung in Nieren und abführenden Harnwegen und das Symptom einer permanenten Mhurausscheidung von Urincalcium gemeinsam ist, neigt erfahrungsgemäß ebenfalls zu tiefen Phosphatwerten im Serum. Bis heute wird diese Tatsache entweder auf eine geringe Aktivierung der Nebenschilddrüsentätigkeit zurückgeführt, oder auf einen in seinen Ursachen nicht näher abgeklärten renalen Phosphatverlust. Beide Begründungen sind widerspruchsvoll, wenn jeweils Nebenschilddrüsen- und Nierentätigkeit zusätzlich überprüft werden. Umgekehrt gibt es eine Reihe von Prinzipien, deren Wirkkomponenten sich am anorganischen Phosphat manifestieren (Wachstumshormon (4), Glucagon und Calcitonin). Eine Hyperphosphatämie läßt sich andererseits meist im Sinne einer mehr oder minder eingeschränkten Nierenfunktion interpretieren, wenn man vom Kindes- bzw. jugendlichen Alter absieht, in welchem die tubulären Transportprozesse noch sehr stark dem Einfluß des Wachstumshormons unterliegen (4).

In der Diagnostik der Nierensteinerkrankungen des

Menschen spielt die Harnausscheidung an anorganischem Phosphat bisher eine dominierende Rolle. Es wurden eine Reihe von Kenngrößen für Urinphosphat erarbeitet, die aber alle entweder zu unspezifisch sind, d. h. auch bei anderen Erkrankungen (Hyperthyreose, Tumoren ect.) pathologisch ausfallen, oder falsch normal sein können. Hierzu zählen die tubuläre Rückresorption (TRP), der Phosphat-Exkretionsindex (PEI), die theoretische renale Phosphatschwelle und die einfach zu erfassende Phosphatclearance (Cp). Eine Zusammenfassung über die jeweilige Bewertung dieser Größen findet sich bereits bei F.R. Keating (5). Erst in jüngerer Zeit wurde die Bestimmung von Parathormon auch im menschlichen Serum möglich. Damit dürften aber die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten der menschlichen Nierensteinerkrankungen noch nicht gelöst sein. Vielmehr sprechen sowohl experimentelle als auch klinische Befunde dafür, daß Parathormon nur intermittierend erhöht sein kann, und daß es in der Peripherie häufig nicht, oder nur zu einem geringen Anstieg kommt, während die direkten abführenden Blutwege aus dem vorderen Halsgebiet noch eine erhöhte Konzentration anzeigen (6). Eine ganze Reihe von metabolischen Störungen (Renale Tubuläre Azidose Albright, Azidose allgemein, maligne Tumoren) gehen ebenfalls mit Veränderungen einher, die auch mit der Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus fälschlicherweise kompatibel sind.

Es muß naheliegen, daß das Studium des Verhaltens einer biologisch so wichtigen Substanz zunächst wieder aufgegriffen wird, um die Besonderheiten des Nierensteinkranken richtig interpretieren zu können. Eine Reihe von Suppressionsprüfungen der Nebenschilddrüsentätigkeit mittels exogenem Calcium orientiert

sich ausschließlich am anorganischen Phosphat, doch lassen einige davon die inzwischen stark vermehrten Kenntnisse über dessen hormonelle Beeinflussung außer Betracht (7, 8, 9, 10). Bewährt hat sich dagegen das Vorgehen nach Kyle (11), das sich streng am nächtlichen (24 Uhr) Maximum für Urinphosphat orientiert und an der Tatsache, daß frühestens neun Stunden nach Erreichen eines maximalen Calciumwertes im Serum eine vollständige Suppression der Nebenschilddrüsentätigkeit zu erwarten ist. In jüngster Zeit wurde von Pak (12) ein weiteres modifiziertes Vorgehen angegeben, das zwar zeitlich aufwendiger ist als jenes von Kyle, sich aber streng an der Interferenz von Parathormon, Calcitonin und Calciumionen gegenüber der renalen Phosphatausscheidung orientiert. Nach Pak erlaubt die von ihm vorgeschlagene Technik alleine unter Heranziehung der Phosphatclearance die Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus.

Bezüglich der Werte für Urin- und Serumphosphat bei Steinkranken bestehen erheblich unterschiedliche Auffassungen (13, 14, 15). Außerdem fehlen Angaben über die Beeinflussung des Phosphats durch exogenes Calcium bei Gesunden und bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion. In der vorliegenden Untersuchung sollten außerdem Beziehungen studiert werden zwischen Urinphosphat und Urincalcium einerseits, und dem Verhalten der Kreatininclearance bzw. der clearancebezogenen Urinraten andererseits.

II. MATERIAL

Zur Untersuchung gelangten Patienten der Urologischen Universitätsklinik Erlangen und eine Gruppe von gesunden Versuchspersonen.

- P : Gesunde Versuchspersonen (n=8),
Alter 22-30 Jahre;
- HC : Hypercalciurie (n=33),
Urincalcium >200 mg/die, klinisch Nei-
gung zu Oxalatsteinbildung (ein- oder
mehrmals voroperiert);
- O : Hypercalciurie (n=28),
Urincalcium 160-200 mg/die, klinisch be-
steht eine Tendenz zum rezidivierenden
Spontanabgang kleiner Oxalatkonkremente
(nicht voroperiert);
- HPT <1,3 : Primärer Hyperparathyreoidismus (n=10),
Adenom operativ und bioptisch gesichert,
normale Nierenfunktion;
- HPT >1,3 : Primärer Hyperparathyreoidismus (n=7),
Nierenfunktion bereits eingeschränkt.
- Die Unterteilung der beiden letzteren
Gruppen bezieht sich auf mg/100 ml
Kreatinin im Serum;
- Kr_s >1,3 : Gestörte Nierenfunktion (n=6),
Nierensteinkranke ohne Hinweis für
Hyperparathyreoidismus, jedoch mit
vorbestehender Einschränkung der
Nierenfunktion;

III. METHODEN

Alle Versuchspersonen wurden unter definierten Bedingungen studiert:

Strenger Nüchternzustand über 12 Stunden, Blutentnahme früh zwischen 8 und 9 Uhr aus ungestauten Armvenen, Clearanceuntersuchungen (endogene Kreatinin- und Mineralstoffclearance) unter Wasserdiurese (Zufuhr von ungesüßtem Tee), Vermeiden von körperlicher Belastung (Gehen gestattet). Stationäre Patienten wurden während 3-4 Tagen auf eine calciumlimitierte Diät (150 mg/die) adaptiert, die in der Regel auch arm an anorganischem Phosphat ist. Gesunde waren angehalten, während drei Tagen vor der Untersuchung Milch und Milchprodukte zu meiden.

Die Suppressionsprüfung erfolgte nach KYLE, d.h., Verabreichung von 15 mg Calciumionen/kg Körpergewicht (Calcium gluconicum Sandoz) bei Bettruhe von 21 - 24 Uhr.

Blutentnahmen:

- I - 9 Uhr (Kontrolltag)
- II - 21 Uhr (Kontrolltag vor Infusionsbeginn)
- III - 24 Uhr (Kontrolltag, Infusionsende)
- IV - 9 Uhr (Experimentiertag, maximale Nebenschilddrüsensuppression)

Clearanceperioden:

- I - Periode von 8-10 Uhr (Kontrolltag)
- II - Periode von 8-10 Uhr (Experimentiertag)

Die Calciumclearance (C_{Ca}) wurde lediglich am Kontrolltag abgenommen; das Urinphosphat (U_p) stammt aus der Sammelperiode über 24 Stunden vor dem Infusionsprogramm.

Analytische Bestimmungen:

Anorganisches Phosphat nach Fiske und Subbarow (16),

Calcium und Ultrafiltration wie bereits früher beschrieben (17, 18), Kreatinin über Standardmethode Autoanalyser (Technicon).

Statistische Auswertung:

Ungepaarter t-Test nach Student (Mittelwert, 1-fache Standardabweichung und Irrtumswahrscheinlichkeit p), U-Test von Mann und Whitney (C_{pI} in der Gruppe 0 keine Normalverteilung), Regressionsanalysen (kleinste Quadrate).

IV. ERGEBNISSE

1. Urinphosphat / 24 Stunden

Die in Abbildung 1 dargestellten täglichen Ausscheidungsraten für anorganisches Phosphat (U_p g/die) sind nicht auf Körperoberfläche ($1,73 \text{ m}^2$) korrigiert. Gesunde haben eine höhere Ausscheidung als Patienten mit dem Symptom des rezidivierenden Spontanabganges von Konkrementen (O): Betrachtet man die beiden großen Gruppen (O und HC) als eine einheitliche, so wird ersichtlich, daß die Masse der Versuchspersonen im Bereich zwischen 0,40 und $1,1 \text{ g/Tag}$ zu liegen kommt ($p < 0,05$ gegenüber P). Ob der Unterschied zu gesunden Versuchspersonen der Wirklichkeit entspricht, läßt sich wegen der kleinen Anzahl Versuchspersonen in der Gruppe P ($n=8$) nicht endgültig entscheiden. Umgekehrt liegt auch die Mehrzahl der Fälle von Hyperparathyreoidismus mit geordneter Nierenfunktion in der Größenordnung der beiden großen Gruppen (O und HC), obwohl gerade bei Hyperparathyreoidismus infolge Nebenschilddrüsenautonomie ein gesteigertes Urinphosphat erwartet würde. Die Phosphatraten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($HPT > 1,3$ und $Kr_s > 1,3$) liegen, wie erwartet, niedriger.

2. Phosphatclearance

Die am ersten Tag (Kontrolle) unter den im Abschnitt "Methoden" angegebenen Bedingungen erstellte Phosphatclearance (C_{pI} ml/min) gibt Abb. 2 wieder. Hierbei imponiert eine beträchtlich höhere Nüchternausscheidung an anorganischem Phosphat bei den Gruppen O und HC, sowie $HPT < 1,3$, verglichen mit gesunden Versuchspersonen. An diesem Befund ändert sich auch nichts,

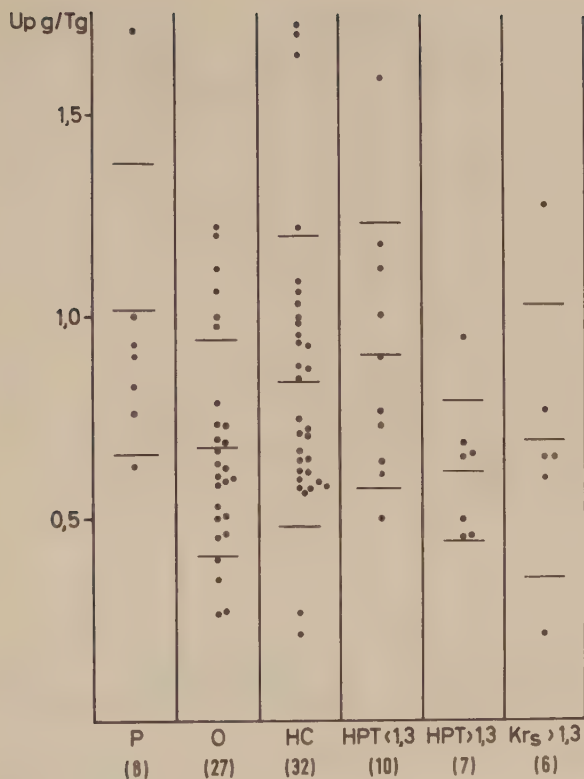


Abb. 1

Urinphosphat/24 Stunden (U_p) bei Gesunden (P), Patienten mit Hypercalciurie (O, HC), Hyperparathyreoidismus ($HPT < 1,3$, $HPT > 1,3$), und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($Kr_s > 1,3$). n=Anzahl der Versuchspersonen.

$p < 0,05$: P/HC+O; O/ $HPT < 1,3$; $HPT < 1,3$ / $HPT > 1,3$

$p < 0,01$: P/O; P/ $HPT > 1,3$

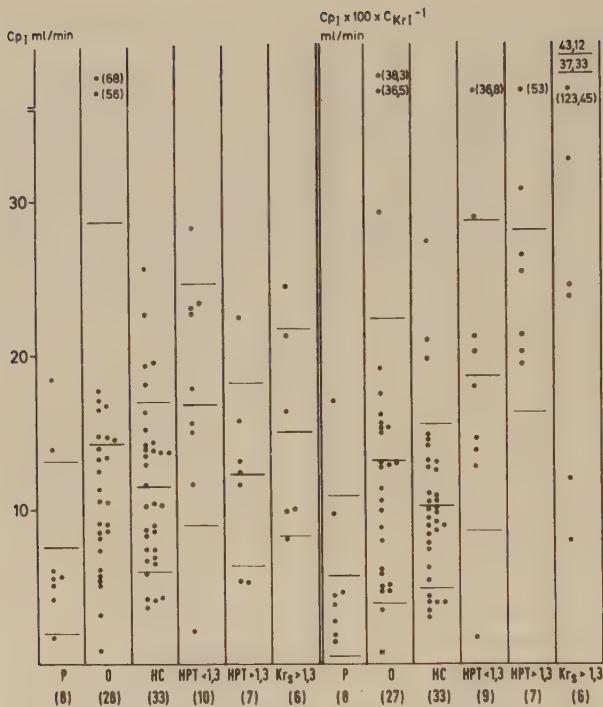


Abb.2

Phosphatclearance (C_{pI} ml/min) am Kontrolltag.

Linker Teil: Phosphatclearance in absoluten Werten.

$p < 0,05$: P/HC; P/Kr_g > 1,3; P/O; HC/HPT < 1,3; O/HPT < 1,3;

$p < 0,01$: P/HPT < 1,3;

Rechter Teil: Phosphatclearance/100ml Kreatininclearance
($C_{pI} \times 100 \times C_{KrI}^{-1}$)

$p < 0,05$: P/HC; P/Kr_g > 1,3; O/HPT < 1,3;

$p < 0,01$: P/HPT < 1,3; P/HPT > 1,3; P/O; HC/HPT < 1,3; HC/HPT > 1,3;
O/HPT > 1,3;

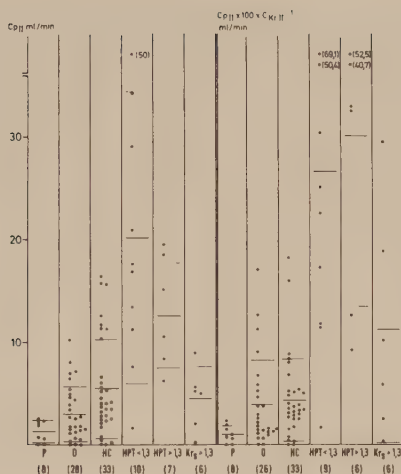


Abb.3

Phosphatclearance (C_{pII} ml/min) am Experimentiertag.

Linker Teil: Phosphatclearance in absoluten Werten.

$p < 0,05$: P/O; P/HPT<1,3;

$p < 0,01$: P/Kr_S>1,3; P/HC; P/HPT>1,3; O/HPT<1,3;

O/HPT>1,3; HC/HPT<1,3; HC/HPT>1,3;

Rechter Teil: Phosphatclearance/100ml Kreatininclearance ($C_{pII} \times 100 \times C_{KrII}^{-1}$).

$p < 0,05$: P/O; P/HC; P/Kr_S>1,3;

$p < 0,01$: P/HPT<1,3; P/HPT>1,3; O/HPT<1,3; O/HPT>1,3;

HC/HPT<1,3; HC/HPT>1,3;

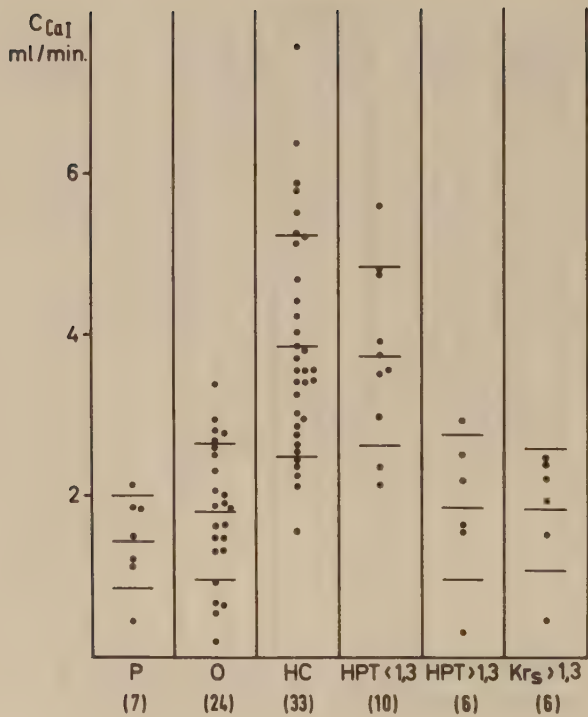


Abb.4

Calciumclearance (C_{Ca} ml/min) am Kontrolltag.

$p < 0,01$: P/HC; P/HPT < 1,3; P/HC+O; O/HPT < 1,3;

HC/HPT > 1,3; HPT < 1,3/HPT > 1,3;

wenn als Maß der individuellen Nierenfunktion die Kreatininclearance mit einbezogen wird (Abb. 2, rechter Teil). Trotz der erheblichen Streuung innerhalb der Gruppen fällt die Phosphatclearance Gesunder niedriger aus als jene aller Patientengruppen (p-Werte siehe Legende Abb. 2). Auch die Calciuminfusion mit nachfolgender Nebenschilddrüsen-suppression vermag an dieser Grundkonstellation für die Gruppen O und HC nichts zu ändern (Abb. 3, linker Teil). Dagegen kommt nun deutlich die höhere Phosphatausscheidung der Kranken mit Hyperparathyreoidismus ohne und mit bereits stattgefundener Einschränkung der Nierenfunktion zum Ausdruck. Für die Einbeziehung der Kreatininclearance in die graphische Darstellung der Phosphatclearance für die Gruppen ergeben sich keine weiteren Aufschlüsse, die Signifikanzschränken ändern sich nur unwesentlich.

3. Calciumclearance

Die bereits aus früheren Untersuchungen bekannte gesteigerte Calciumausscheidung von Patienten mit dem Symptom der sogenannten idiopathischen Hypercalciurie und der Neigung zur Oxalatsteinbildung bestätigt sich auch in Abb. 4 (Gruppe HC), doch kann angenommen werden, daß auch die Gruppe O bereits eine gesteigerte Nüchternausscheidung für Calcium aufweist (nicht signifikant gegenüber P). Werden beide Oxalatsteinbildenden Gruppen zusammengefaßt, so liegt deren Calciumausscheidung zwischen Gesunden und der Gruppe HPT 1,3. Es ist wenig wahrscheinlich, daß die Hinzunahme einer größeren Zahl gesunder Versuchspersonen Zweifel aufkommen läßt an der erhöhten Nüchternausscheidung von Calcium bei Kranken mit dem rezidivierenden Spontanabgang von Konkrementen. Ein deutlich niedrigeres Nüchtern-Urincalcium findet sich stets bei eingeschränkter Nierenfunktion.

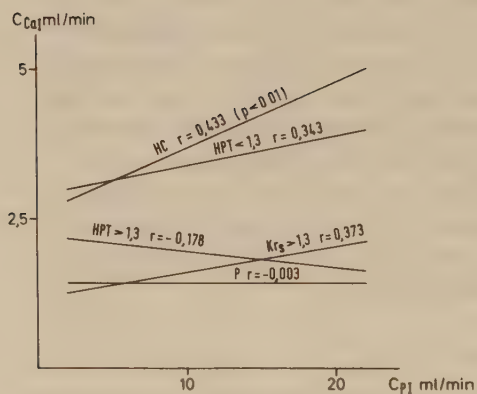


Abb.5

Korrelatives Verhalten der Calciumclearance (C_{Ca} ml/min) am Kontrolltag in Abhängigkeit von der Phosphatclearance (C_{Pi} ml/min) am Kontrolltag.

Symbole s. Abschnitt "Material"

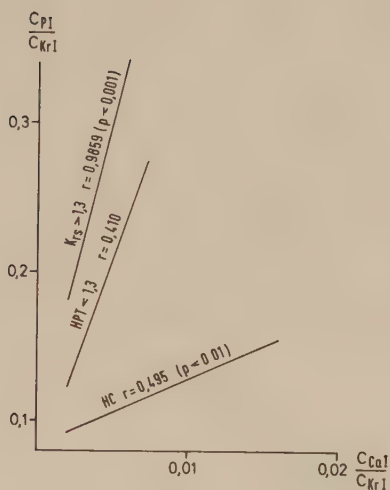


Abb.6

Korrelatives Verhalten der Phosphatclearance in Abhängigkeit von der Calciumclearance am Kontrolltag unter Einbeziehung der Kreatininclearance (C_{pI}/C_{KrI} bzw. C_{Ca}/C_{KrI}).

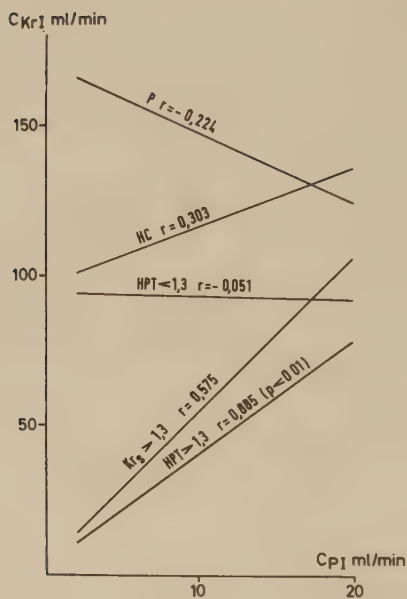


Abb.7

Korrelatives Verhalten der Phosphatclearance (C_{pI}) in Abhängigkeit von der Kreatininclearance (C_{KrI}) am Kontrolltag.

Die Beziehungen zwischen Calcium- und Phosphatclearance am ersten Tag (Kontrolltag, vor der Infusion) zeigt Abb. 5. Für die Gruppe HC ($n=33$) ergibt sich eine positive Korrelation ($p < 0,01$), während diese für die anderen Gruppen nicht nachweisbar ist. Insbesondere sollte die von der Calciumausscheidung offenbar unabhängige Phosphatausscheidung bei Gesunden ($r = -0,003$) beachtet werden

Werden Phosphat- und Calciumclearance in Abhängigkeit von der jeweiligen Kreatininclearance einander gegenübergestellt, so bestätigt sich, daß sich Calcium und Phosphat in der Gruppe Hypercalciurie (HC) gleichsinnig verhalten, ebenso wie die Sammelgruppe mit bereits erhöhtem Serumkreatinin. (Abb. 6).

Der Einfluß der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf die Phosphatclearance bei nahezu konstantem Serumphosphat (s. Abschn. Serumwerte) ist in Abb. 7 wiedergegeben. Dabei ergibt sich eine ausreichend gesicherte Beziehung zwischen der Größe der GFR und der Phosphatclearance lediglich für Kranke mit Hyperparathyreoidismus und vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion ($HPT > 1,3$), was für einen bestimmten Bereich pathologisch erniedrigter Kreatininclearancewerte zu erwarten ist.

4. Urinvolumina und Kreatininclearance

In Tabelle 2 sind die Urinvolumina der Clearanceperioden vom Kontroll- und Experimentiertag für die einzelnen Gruppen wiedergegeben, ebenso die jeweiligen Kreatininclearancewerte. Die Werte für die Volumina haben lediglich informativen Charakter, da ohne Kenntnis der Clearance des osmotisch freien Wassers keine Aussagen zum Verhalten der Elektrolytausscheidung (Calcium und Phosphor) möglich sind. Immerhin fällt auf, daß gesunde Versuchspersonen

		V_{UI}	V_{UII}	C_{KrI}	C_{KrII}
P	:	2,88 $\pm 1,77$	1,69 $\pm 1,08$	152,87 $\pm 58,13$	131,87 $\pm 45,01$
O	:	1,79 $\pm 1,49$	1,31 $\pm 0,81$	104,35 $\pm 36,99$	93,0 $\pm 37,46$
HC	:	2,12 $\pm 1,27$	1,84 $\pm 0,93$	119,03 $\pm 34,86$	140,45 $\pm 57,92$
HPT	1,3:	1,80 $\pm 0,70$	1,41 $\pm 0,80$	91,94 $\pm 23,52$	86,61 $\pm 46,84$
HPT	1,3:	1,36 $\pm 0,69$	1,09 $\pm 0,44$	49,3 $\pm 25,24$	60,80 $\pm 56,33$
Kr _s	1,3:	1,75 $\pm 0,61$	1,05 $\pm 0,55$	79,80 $\pm 59,72$	74,26 $\pm 77,64$

$p < 0,05$: P/O HC/HPT $> 1,3$
 P/HPT $< 1,3$
 P/HPT $> 1,3$

Tabelle 2: Urinvolumina (V_{UI} , V_{UII}) und Kreatinin-
 clearance (C_{KrI} , C_{KrII}) am Kontroll- (I)
 und am Experimentiertag (II).
 (Mittelwerte u. Standardabweichungen)

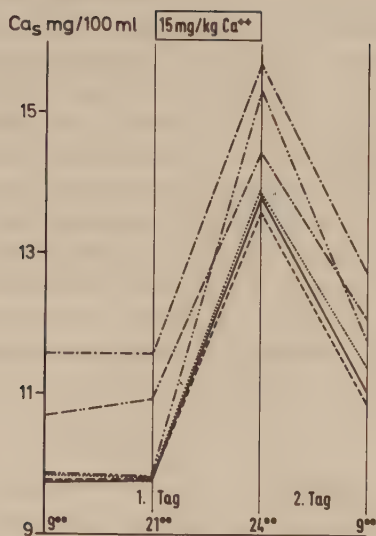


Abb.8

Verhalten des Serumcalciums (Ca_s) der einzelnen Gruppen (s.u.) am Kontrolltag (9 Uhr), vor Beginn der Calciuminfusion (21 Uhr), am Ende der Calciuminfusion (24 Uhr), sowie am Experimentiertag (9 Uhr).

Gruppensymbole:

- P (Gesunde)
- HC (Hypercalciurie), Urincalcium 200mg/die
- O (Hypercalciurie), Urincalcium 160-200 mg/die
- . - . - . - . - . HPT <1,3 (Hyperparathyreoidismus ohne Einschränkung der Nierenfunktion)
- - - - - HPT >1,3 (Hyperparathyreoidismus mit Einschränkung der Nierenfunktion)
- . . - . - . - . - . Kr_s >1,3 (vorbestehende deutliche Einschränkung der Nierenfunktion)

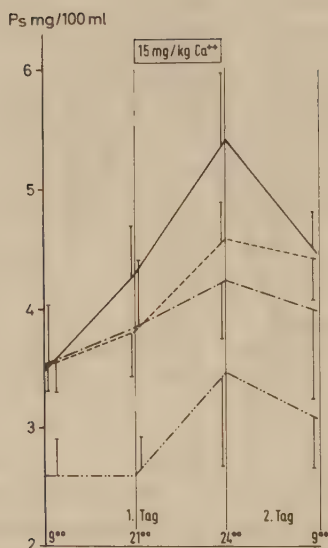


Abb. 9

Verhalten des Serumphosphates (P_s) in den einzelnen Gruppen am Kontrolltag (9 Uhr), vor Beginn der Calciuminfusion (21 Uhr), am Ende der Calciuminfusion (24 Uhr), sowie am Experimentiertag (9 Uhr).

Gruppensymbole s. Abb. 8

----- O+HC in einer Gruppe zusammengefasst

und Patienten mit Hypercalciurie an beiden Tagen die größten Urinflußraten erreichen, trotz streng eingehaltener Trinkgewohnheiten. Die Werte für die Kreatininclearance liegen hochnormal (Gesunde), bei Hyperparathyreoidismus ohne Funktionseinbuße der Nieren liegen sie tiefer. Unerwartet ist die Streubreite der Clearancewerte in der Sammelgruppe von Patienten mit einem höheren Serumkreatinin als $1,3 \text{ mg}/100 \text{ ml}$: $79,80 \pm 59,7 \text{ ml/min}$. Hier erhebt sich die Frage, ob die Autoanalyser-Standardmethode für Kreatinin im Serum bzw. im Urin mit genügender Genauigkeit durchgeführt wurde, oder ob der Grenzwert für normales Serumkreatinin erneut überprüft werden sollte.

5. Serumwerte

a) Calcium (p-Werte s. Tab. 3)

Das Verhalten der Calciumwerte bei allen Gruppen ausgehend vom ersten Nüchternwert (Kontrolltag, 9 Uhr) bis zum abschließenden zweiten Nüchternwert (Experimentiertag, 9 Uhr) zeigt Abb. 8. Ein basal deutlich erhöhtes Serumcalcium weisen lediglich Hyperparathyreoidismuskranke auf ($\text{HPT} < 1,3 = 11,59 \pm 1,50$, bzw. $\text{HPT} > 1,3 = 10,69 \pm 1,55$; jeweils $\text{mg Ca}/100 \text{ ml}$). Der mittlere Anstieg unter der Calciuminfusion liegt bei $41,1 \%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Gruppe mit vorbestehender Nierenfunktionseinbuße ($\text{K}_{\text{G}} > 1,3$) steigt prozentual stärker an, ist jedoch wegen der geringen Anzahl von Versuchspersonen ($n=6$) nur bedingt aussagekräftig. Neun Stunden nach Beendigung der Infusion (2. Tag, 9 Uhr) liegen alle Calciumwerte (mit Ausnahme der Gruppe Kreatinin $> 1,3$, $n=3$) noch signifikant höher gegenüber dem Wert vom Vortag ($p < 0,005$).

b) Anorganisches Phosphat (p-Werte s. Tab. 4)

Bei den in Abb. 9 wiedergegebenen Phosphatwerten fällt

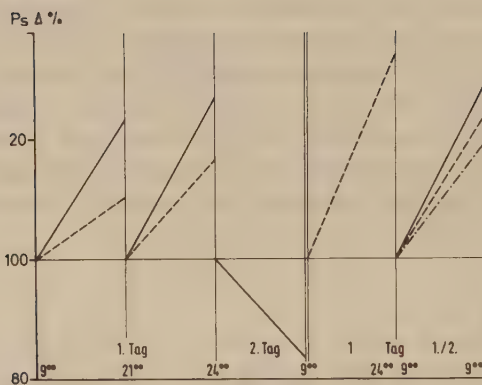


Abb. 10

Statistisch signifikante Abweichungen in Prozent vom Ausgangswert (=100) der Phosphatwerte im Serum. Berücksichtigt sind Tagesrythmus und der Einfluß einer Calciuminfusion (15 mg/Kg).

Symbole s. Abb. 8

auf, daß mit Ausnahme der tiefliegenden Serumwerte bei primärem Hyperparathyreoidismus alle übrigen Gruppen im Ausgangswert (1. Tag, 9 Uhr) in einem engen Bereich liegen (rund 3,5 mg/100 ml). Die Gruppen zeigen dann ein abweichendes Verhalten bis zum Abend des ersten Tages (21 Uhr) und unter dem Einfluß der Calciuminfusion. Gesunde Versuchspersonen zeigen um 21 Uhr signifikant höhere Werte und steigen am stärksten an unter zusätzlicher Calciumgabe (24 Uhr: $5,42 \pm 1,2$ mg/100 ml). Anschließend kommt es in dieser Gruppe auch zum stärksten Abfall, ohne jedoch die Ausgangswerte des Vortages zu erreichen. In Abb. 9 werden die Gruppen O und HC als eine einheitliche Gruppe wiedergegeben. Ihr Verlauf zeigt eine auffällige Parallelität zu jener der Hyperparathyreoidismuskranken, jedoch auf einem erhöhten Niveau. Der Kurvenverlauf ändert sich, wenn bereits eine funktionelle Einbuße des Nierenparenchyms vorliegt: In der Gruppe $HPT > 1,3$ ($n=7$) steigt das anorganische Phosphat nur mäßig unter der Calciuminfusion an, um von diesem Wert nur geringfügig nach unten abzuweichen (2. Tag, 9 Uhr). Auf eine Wiedergabe der Werte für die Gruppe $Kr_s > 1,3$ mg/100ml wurde wegen zu geringer Fallzahl ($n=2$) verzichtet. Auf Bild 10 sind die statistisch signifikanten Abweichungen der Phosphatwerte innerhalb des Infusionsprogrammes wiedergegeben.

Bei primärem Hyperparathyreoidismus ($HPT < 1,3$) zeigen Serumcalcium und Serumphosphat in der Regel eine umgekehrte Beziehung. Diese findet sich in unserem Material schwach wieder: Sowohl am Kontrolltag als auch am Experimentiertag errechnet sich ein Korrelationskoeffizient knapp unter der Signifikanzschranke ($r = -0,507$ bzw. $-0,508$, $p > 0,05$). Gänzlich unabhängig vom Serumcalcium erscheint das Serumphosphat

bei Hyperparathyreoidismus mit eingeschränkter Nierenfunktion (HPT 1,3, $r = -0,029$, am Kontrolltag 9 Uhr), während sich am Experimentiertag (9 Uhr) eine schwach positive Korrelation beider Größen ($r = 0,384$) ergibt. Dagegen kann für gesunde Versuchspersonen und die Gruppe Hypercalciurie (HC) an beiden Tagen keine gegenseitige Abhängigkeit festgestellt werden ($r = 0$).

Ca_{SI}	Ca_{SII}	Ca_{SIII}	Ca_{SIV}	Kr_{SI}	Kr_{SII}
	$\text{P/HPT} > 1,3$	$\text{P/Kr}_s > 1,3$	$\text{HC/HPT} > 1,3$		$\text{P/HPT} > 1,3$
$p < 0,05:$					
					$\text{HPT} < 1,3/\text{HPT} > 1,3$
$\text{P/HPT} < 1,3$	$\text{P/HPT} < 1,3$	$\text{P/HPT} < 1,3$	$\text{P/HPT} < 1,3$	$\text{P/Kr}_s > 1,3$	$\text{P/Kr}_s > 1,3$
$\text{O/HPT} < 1,3$	$\text{O/HPT} < 1,3$	$\text{O/HPT} < 1,3$	$\text{O/HPT} < 1,3$	$\text{P/HPT} > 1,3$	$\text{O/HPT} > 1,3$
$\text{p} < 0,01: \text{O/HPT} > 1,3$	$\text{O/HPT} > 1,3$	$\text{HC/HPT} < 1,3$	$\text{HC/HPT} < 1,3$	$\text{O/HPT} > 1,3$	$\text{HC/HPT} < 1,3$
$\text{HC/HPT} < 1,3$	$\text{HC/HPT} < 1,3$			$\text{HC/HPT} > 1,3$	$\text{HC/HPT} < 1,3$
$\text{HC/HPT} > 1,3$	$\text{HC/HPT} > 1,3$			$\text{HPT} < 1,3/\text{HPT} > 1,3$	

Tab. 3 Signifikanzschranken für Calcium im Serum ($\text{Ca}_{\text{SI}} - \text{Ca}_{\text{SIV}}$), sowie für Serumkreatinin (Kr_{SI} u. Kr_{SII}) der verschiedenen Gruppen (Gruppensymbole und Zeit der Blutentnahme s. Abschnitt "Material")

P_{SI}	P_{SII}	P_{SIII}	P_{SIV}
$HPT < 1,3/HPT > 1,3$	$HPT < 1,3/HPT > 1,3$	P/HC	$P/Kr_s > 1,3$
		P/O	
		$O/HPT < 1,3$	
		$P/HPT > 1,3$	
$p < 0,05:$			
$P/HPT < 1,3$	$P/HPT < 1,3$	$P/HPT < 1,3$	$P/HPT < 1,3$
$O/HPT < 1,3$	$O/HPT < 1,3$	$HC/HPT < 1,3$	$O/HPT < 1,3$
$HC/HPT < 1,3$	$HC/HPT < 1,3$	$HC+O/P$	$HC/HPT < 1,3$
$HC+O/HPT < 1,3$	$HC+O/HPT < 1,3$	$HC+O/HPT < 1,3$	$HC+O/HPT < 1,3$
$p < 0,01:$			

Tab. 4 Signifikanzschranken für anorganisches Phosphat im Serum der verschiedenen Gruppen (Gruppensymbole und Zeit der Blutentnahme ($P_{SI} - P_{SIV}$) s. Abschnitt "Material")

DISKUSSION

Die Untersuchungen der vergangenen 10 Jahre zur Ätiologie und Pathogenese des menschlichen Nierensteinleidens haben gezeigt, daß das Symptom "Konkrement der abführenden Harnwege" auf mehrere Ursachen zurückgehen kann. Als große Gruppen haben sich herausgebildet:

1. Patienten mit der Neigung zur Bildung von Oxalat- (whewellit, wedellit) und Oxalat-Phosphat-Mischkonkrementen,
2. Patienten mit einer vorbestehenden Infektion der abführenden Harnwege, voran mit Keimen der Gruppen Proteus, Coli und Pseudomonas,
3. ein heute noch nicht exakt anzugebender Prozentsatz (5-20 %) mit der Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus und konsekutiver Oxalat-Phosphatsteinbildung,
4. eine weitere große Gruppe von Patienten mit Harnsäuresteinbildung, deren Anteil am Gesamtkollektiv Steinkranker geographisch sehr stark schwankt (in Deutschland ca. 15-20 %). Zwischen ihnen und der großen Mehrzahl anderer Steingruppen bestehen zwar mehrere pathophysiologisch wichtige Verbindungen (Tendenz zur metabolischen Azidose, zu erhöhtem Urincalcium, zu erniedrigtem Serumphosphat), doch auch ein grundlegender Unterschied: Harnsäuresteinkranke zeigen ein permanent tiefes Urin-pH, das seinerseits die Auskristallisation von Harnsäure ermöglicht, während bei allen übrigen Konkrementen stets ein Urin-pH zwischen 5,6 und 6,4 vorliegt. Bei bestehendem Harnwegsinfekt kann das Urin-pH auf über 7 ansteigen (Tripelphosphatbildung). In unserer Untersuchung ist die Gruppe Harn-

säurelithiasis noch nicht vertreten, weil zunächst geklärt werden muß, ob das Symptom des tiefen Urin-pH Ausdruck einer spezifischen Stoffwechselstörung ist. Der Phosphatstoffwechsel dieses Konkrementes ist deshalb nahezu unbekannt. Dagegen steht fest, daß Oxalatsteinbildner Mineralstoffwechselkranke sind, und daß häufig die Nebenschilddrüsen als endokrine Schaltstelle an ihrem Grundleiden beteiligt sind (primärer Hyperparathyreoidismus).

Diesen Hauptgruppen steht eine Reihe von Krankheitsbildern gegenüber, die ebenfalls Steinbildung zeigen können, jedoch zahlenmäßig zurücktreten (Renale Tubuläre Azidose Albright, Cystinose bzw. Cystinurie, Xanthinurie etc.)

Während zur Regulation des Calciumstoffwechsels eine Flut von Publikationen alleine während der letzten 6 Jahre erschienen ist, rückt das anorganische Phosphat weit in den Hintergrund. So fehlen ausführliche Studien zum Verhalten der Kinetik des Phosphatstoffwechsels bei der idiopathischen Hypercalciurie, dem größten Pool aller Oxalatsteinbildner, sowie zur Steinbildung allgemein. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß sowohl erhöhtes als auch erniedrigtes Serumphosphat eine gesteigerte Knochenresorption nach sich ziehen kann (19,20,21). Wir selbst können bestätigen, daß das Symptom Hypercalciurie sowohl mit Osteomalazie als auch Osteoporose bzw. mit beidem vergesellschaftet sein kann und daß operativ bioptisch gesicherte Fälle von Hyperparathyreoidismus keine oder nur geringfügige skelettale Veränderungen im Sinne einer Osteoporose aufweisen können. Die Diskussion um die Zuordnung der Serum- und Urinwerte von anorganischem Phosphat bei den geprüften Steingruppen

muß sich außerdem an endokrinologischen Faktoren orientieren. Es ist allgemein anerkannt, daß Calcium und Phosphat in äquimolaren Mengen aus dem Darmlumen unter dem Einfluß von Parathormon und Vitamin D resorbiert werden, daß andererseits Calcitonin den Austausch in beiden Richtungen (via lumen) beeinflussen kann. Beide Substanzen beeinflussen das Urinphosphat im gleichen Sinne (Hemmung der tubulären Rückresorption (22)), während das Wachstumshormon nach den neuesten Ergebnissen die Phosphatrückresorption nachhaltig steigert (Jugend, Adoleszenz (4)). Erhöhtes Serumthyroxin stimuliert den zellulären Ausstrom von Phosphat und erhöht reaktiv das Serumphosphat (23). Mehrere eigene Untersuchungen (24) dokumentieren, daß auch Glucagon neben Parathormon und Calcitonin zu einer beträchtlichen Erniedrigung des Serumphosphats führen kann, initial aber (binnen 10 Minuten) zu einer Hyperelektrolyturie einschließlich Urinphosphat führt.

Das Urinphosphat

In Würdigung der für das Urinphosphat bestimmenden Teilfaktoren ist die erhöhte Ausscheidung bei Gesunden und die erniedrigte bei den Gruppen O und HC zunächst nicht verständlich. Bevor endgültige Schlüsse gezogen werden können, muß diese Bestimmung an einem größeren Kollektiv Gesunder und unter Bezugnahme auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche wiederholt werden. Außerdem müßte in diese Untersuchung der metabolische Ausgangszustand (Säuren-Basen) und der Grad der Proteinbindung des anorganischen Phosphats miteinbezogen werden. Letzterer liegt nach Walser (25) bei ca. 80 % (20 % ultrafiltrierbar). Die Gruppe gesunder Probanden besteht aus Studenten zwischen 23 und 30 Jahren,

einer Altersphase, in welcher die Produktion von Wachstumshormon sukzessive abgeschlossen wird. Möglicherweise führt dieser veränderte Reaktionszustand der Tubuluszellen zu einer relativen Phosphaturie Gesunder. Nähere Untersuchungen liegen bisher nicht vor. Andererseits weist die niedrigere Nüchtern-Phosphatclearance Gesunder, verglichen mit allen Patientengruppen, darauf hin, daß der Phosphatstoffwechsel bei Steinkranken qualitativ verändert sein muß. Da die Serumwerte im gleichen Ausgangsniveau bleiben, muß bei den Kranken ein endokriner bzw. metabolischer Faktor aktiv sein, um diese erhöhten Clearancewerte zu ermöglichen. Für Fälle von Hyperparathyreoidismus trifft dies mit Parathormon von vornherein zu, nicht jedoch für das Symptom Hypercalciurie (O und HC). Eine Beobachtung aus der jüngsten Zeit (26) weist darauf hin, daß eine subtotale Nebenschilddrüsenresektion bei diesen Kranken für ein langfristiges steinfreies Intervall garantiert. Damit dürfte per exclusionem eine Beteiligung des Parathormons auch bei der Steinbildung unter dem Symptom Hypercalciurie als gesichert gelten. Ein endogener Calcitoninüberhang muß nach unserem heutigen Wissen für die Mehrausscheidung von Phosphat bei diesen Kranken ausscheiden, da sie in der Regel unauffällige Calciumwerte haben (27). Weitere Untersuchungen müssen klären, ob hierfür eine Tendenz zur metabolischen Azidose oder ein Hormonfaktor (Glucagon?) in Frage kommen können. Die beobachtete positive Korrelation zwischen Calcium- und Phosphatclearance ($p < 0,01$) weist in diese Richtung, ebenso der Befund, daß eine bereits deutlich eingeschränkte Nierenfunktion ($Kr_g > 1,3$) und die damit vergesellschaftete metabolische Azidose eine ähnliche Entwicklung zeigen (Abb. 5).

Die Umrechnung der Phosphatclearancewerte auf die Einheit der endogenen Kreatininclearance (100 ml/min) ist obligat, um variable Meßwerte zu vereinheitlichen. Dies bestätigt sich in Abb. 2 (rechter Teil), sowie in Abb. 7, worin die gegenseitige Beeinflussung von Phosphat- und Kreatininclearance wiedergegeben ist. Widersprüchlich erscheint die schwache, nicht signifikante Korrelation beider Clearancewerte (Phosphat und Kreatinin) bei der Gruppe HC ($r=0,303$). Der Befund könnte darauf hinweisen, daß der renale Eliminationsmodus für Kreatinin (geringe aktive Sekretion?) Gemeinsamkeiten bzw. Beziehungen hat zu jenem für anorganisches Phosphat (aktive Sekretion?).

Von der Arbeitsgruppe um Hodgkinson (28) wurden zuletzt Urinphosphatwerte angegeben, allerdings ohne Hinweise für diätetische Bedingungen und Altersgruppen: 0,80 g (Gesunde), 0,947 g (reine Calciumoxalatsteinbildung), 0,764 g (Calciumphosphat-Mischkonkrement). Die Größe der jeweiligen Kollektive ($n=57$ bzw. 27 bzw. 6) gestattet den Vergleich mit unseren Zahlen. Werden die Gruppen O und HC in einer zusammengefaßt, so ergibt sich ein Mittelwert von 0,76 g gegenüber Gesunden. Damit stimmen die Werte aus Leeds für Konkrementbildner mit unseren gut überein (Patienten), während die mittlere Phosphatausscheidung bei den Nordengländern tiefer als bei uns liegen dürfte.

Calciumclearance

Über die Calciumausscheidung/24 Stunden in den Gruppen O und HC wird bereits im Abschnitt Material berichtet. In der Untersuchung selbst ist das Verhalten der Nüchtern-Calciumclearance in beiden Gruppen von Interesse. Es bestätigt sich, daß Patienten mit dem rezidivierenden Spontanabgang von Konkrementen eine

gering erhöhte Nüchternausscheidung von Calcium zeigen (nicht signifikant), daß aber das Symptom Oxalateinbildung (beide Gruppen zusammengefaßt) mit einer beträchtlich gesteigerten Nüchternclearance für Calcium vergesellschaftet ist und den Werten in der Gruppe der Hyperparathyreoidismuskfälle (HPT < 1,3) nahe kommt. Eine Erhöhung des ultrafiltrierbaren Calciumanteils ist nach unseren Untersuchungen (17) zumindest nicht alleine verantwortlich zu machen, doch muß eine metabolische Komponente auch für die Determinierung des Urincalciums dieser Kranken in Betracht gezogen werden (Azidose, Glucosurie?). Dagegen ist der Wert des Gesamtcalciums im Serum bei der Betrachtung der Größe des Urincalciums von untergeordneter Bedeutung, was ebenfalls aus Abb. 8 hervorgeht (Nüchternwerte 9 Uhr, 1. Tag). Geringfügige Änderungen im ultrafiltrierbaren Anteil können dagegen zu bereits erheblichen Veränderungen des Urincalciums führen.

Der Einfluß der Calciuminfusion

Die bei Gesunden unter der Calciuminfusion beträchtlich angestiegenen Phosphatwerte im Serum (Abb. 9, 21 - 24 Uhr) würden sich durch den Ausfall des phosphatdiuretischen Faktors erklären (fast vollständige Nebenschilddrüsensuppression). Dieser Umstand muß aber auch für die Sammelgruppe O und HC geltend gemacht werden, deren Phosphatwerte qualitativ jedoch den gleichen Verlauf wie Kranke mit Hyperparathyreoidismus aufweisen (HPT = negative Nebenschilddrüsensuppression). Popovtzer und Mitarbeiter (29) führen den Anstieg des Serumphosphats bei Gesunden ebenso wie Chen (30) auf einen Einstrom von Phosphat aus den Weichteilgeweben in den Extrazellulärraum zurück.

Bei unseren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Abb. 9, $HPT > 1,3$) ist der Serumphosphat Spiegel präexistent nicht erhöht, wie das bei fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz zu erwarten wäre. Wir führen diese Tatsache auf eine bereits vorhandene gesteigerte Konzentration an Parathormon zurück und auf skelettale Veränderungen im Sinne einer röntgenologisch nachweisbaren Osteoporose (histologisch: Osteomalazie, Osteoporose). Da in unseren beiden Gruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion ($HPT > 1,3$ u. $Kr_s > 1,3$) das Serumcalcium unter der Infusion ebenfalls am stärksten ansteigt (Abb. 8), muß die Erhöhung des Calciumphosphatproduktes und eine Ablagerung im Skelett als Apatit in Betracht gezogen werden. Dem Faktor Parathormon kann beim Zustandekommen des höheren Serumphosphats unter Calciuminfusion jedoch nicht die alleinige Verantwortung zukommen: Haben Hyperparathyreoidismuskranke eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, so ist der Anstieg des Phosphats sehr viel geringer (Abb. 9) als in der Gruppe ohne grobe Nierenschädigung, was auf eine Mitbeteiligung anderer Faktoren schließen läßt (ultrafiltrierbares Phosphat, Azidose).

Der eindrucksvollste Befund in Bezug auf Serum- und Urinphosphat ist jener bei den beiden Gruppen Oxalatsteinkrankter (O und HC). Diese zeigen zwar regelmäßig erhöhte Calciumwerte im Urin, jedoch niemals eine wesentlich gesteigerte Phosphatausscheidung. Viele Teilfaktoren dieser Krankheit (Hypercalciurie) liegen im Dunkeln. Die beste Untersuchung der letzten Jahre stammt aus der Arbeitsgruppe um A. de Vries (31), die der "idiopathischen Hypercalciurie" das Prädikat einer fundamentalen Störung des Calciumstoffwechsels mit bis jetzt unbekannter Ursache zukommen läßt.

Bei ihnen fanden sich regelmäßig eine Vergrößerung des austauschbaren Calciumpools, ein gesteigerter Calcium-Turnover, gesteigerte Knochenbildungs- und Resorptionsraten und eine erhöhte intestinale Calciumabsorption. Keiner der bisher bekannten Hormonfaktoren vermag alle diese Veränderungen gleichzeitig zu bewirken. Wir haben in einer eigenen Untersuchung (unveröffentlicht) festgestellt, daß - von wenigen Ausnahmen abgesehen - alle Oxalatsteinbildner mit dem Symptom Hypercalciurie eine mehr oder minder ausgeprägte Osteomalazie und Osteoporose aufweisen. Da die Phosphatclearance dieser Kranken aber häufig fast vollständig supprimierbar ist, das Verhalten ihres Serumphosphats unter der Infusion aber nahezu parallel jenem von Hyperparathyreoidismuskranken verläuft, drängt sich der Verdacht auf, daß Hypercalciurie und Skelettveränderungen die Primärerregnisse sind, Nebenschilddrüsenaktivierung und Hypercalcämie jedoch nur reaktive Folgeerscheinungen darstellen.

In dieser Untersuchung war beabsichtigt, das typische Verhalten von Serum- und Urinphosphat für Nierensteinkranke zur Darstellung zu bringen. Außerdem sollten Unterschiede aufgezeigt werden zwischen dem für die Beurteilung der Nebenschilddrüsenfunktion wichtigen Faktor Phosphatclearance unter Suppressionsbedingungen durch exogenes Calcium bei Hyperparathyreoidismus ohne und mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion. Bei letzteren ist die Diagnose Hyperparathyreoidismus ohne Bestimmung von Parathormon in den abführenden Halsgefäßen schwierig, wenn nicht unmöglich. Zuletzt haben Harkins (32) und Mitarbeiter eine computergesteuerte Diskriminante angegeben (Zd), mit deren Hilfe die Unterscheidung zwischen Gesunden

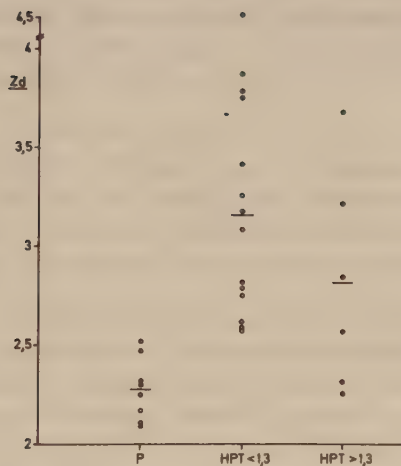


Abb 11

Verhalten der Diskriminante ((Zd) 31) bei folgenden Gruppen:

Probanden (P), primärer Hyperparathyreoidismus ohne (HPT < 1,3) und mit Einschränkung der Nierenfunktion (HPT > 1,3).

und Hyperparathyreoidismuskranke ohne Einschränkung der Nierenfunktion möglich ist. Die Überprüfung unseres eigenen Materials bestätigt diesen Befund, doch vermag die Diskriminante nicht zu unterscheiden zwischen Hyperparathyreoidismusformen ohne und mit Einschränkung der Nierenfunktion (Abb. 11).

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde:

Das anorganische Phosphat im Serum und im Urin von Gesunden (n=8), Patienten mit Nierensteinbildung (n=61), Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus (n=17), sowie einer Gruppe von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (n=6).

2. Im einzelnen wurden geprüft:

Das Verhalten von Phosphat und Calcium im Serum bzw. im Urin vor und nach einer Calciuminfusion, die Phosphat- und die Calciumclearance, sowie die Kreatininclearance auf ihre gegenseitige Beziehung.

3. Wichtigste Ergebnisse der Untersuchung sind:

Kranke mit primärem Hyperparathyreoidismus weisen kein höheres Urinphosphat/24 Stunden als Gesunde oder Nierensteinkranke anderer Genese auf. Sie haben aber eine signifikant höhere Nüchtern-Phosphatclearance.

4. Bei Patienten mit Hypercalciurie besteht eine positive Korrelation zwischen Phosphat- und Calciumclearance, was für Gesunde nicht zutrifft. Dieser Befund erweckt den Verdacht auf die Beteiligung eines gemeinsamen Faktors bei den genannten Kranken.

5. Das Krankheitsbild idiopathische Hypercalciurie muß ursächlich näher abgeklärt werden, um das unterschiedliche Verhalten des Urinphosphats zwischen dieser Gruppe und Gesunden besser verstehen zu können.

6. Das Urinphosphat muß immer auf 100 ml Kreatininclearance bezogen werden. Das gilt bevorzugt für Phosphatwerte im unteren oder oberen Normbereich, während andererseits unterhalb 30-40 ml/min

Kreatininclearance die Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus nicht mehr auf Grund des Urinphosphats gestellt werden kann.

7. Mit Rücksicht auf die unbekannte Ätiologie der metabolisch bedingten Nierensteinerkrankung sollten die Teilfraktionen des Phosphors dieser Kranken, sowie Kinetik und Elimination des anorganischen Phosphats und seiner Bindung an Serumprotein untersucht werden.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. WILLENBOCKEL, U.: Zur Physiologie und Pathologie des Phosphatstoffwechsels. Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde, 60, F. Enke, Stuttgart 1969
2. KEATING, F. R., JONES, J. D., ELVEBACK, L. R. u. R. V. RANDALL:
The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. J. Lab. Clin. Med. 73, 825-834, 1969
3. BETRO, M. G., PAIN, R. W.: Hypophosphataemia and hyperphosphataemia in a hospital population. Brit. Med. J. 1, 273-276, 1972
4. CORVILAIN, J., ABRAMOW, M.: Growth and renal control of plasma phosphate. J. Clin. Endocr. 34, 452-459, 1972
5. KEATING, F. R.: Diagnosis of primary hyperparathyroidism. J. A. M. A., 178, 547-555, 1961
6. O'RIORDAN, J. L. H., KENDALL, B. E., WOODHEAD, J. S.: Preoperative localisation of parathyroid tumours. Lancet, Nov. 27, 1172-1175, 1971
7. HOWARD, J. E., HOPKINS, T. R., CONNOR, T. B.:
On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. J. Clin. Endocr., 13, 1-19, 1953
8. HIATT, H. H., THOMPSON, D. D.: Some effects of intravenously administered calcium on inorganic phosphate metabolism. J. Clin. Invest., 36, 573-580, 1957

9. GOLDSMITH, R. S., CECCARELLI, F. E.: Diagnosis of occult hyperparathyroidism by a new rapid calcium infusion test. *J. Urol.*, 89, 487-497, 1963
10. BELL, N. H., COLWELL, J. A., SAVAL, F., del GRECO, F., CASEY, D. E.: Effects of calcium infusion on urinary hydroxyproline and phosphorus : evaluation as a diagnostic test. *J. Clin. Endocr.*, 26, 677-682, 1966
11. KYLE, L. H., CANARY, J. J., MINTZ, D. H., de LEON, A.: Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion of parathyroid hormone. *J. Clin. Endocr.*, 22, 52-58, 1962
12. PAK, Ch. Y. C., EAST, D., SANZENBACHER, L., RUSKIN, B., COX, J.: A simple and reliable test for the diagnosis of hyperparathyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 129, 48-55, 1972
13. HORN, H. D.: Die renale Elektrolyt-Exkretion bei Kranken mit Urolithiasis unter besonderer Berücksichtigung des primären Hyperparathyreoidismus. *Urologe*, 5, 258-263, 1966
14. GUNDLACH, G., BRESSEL, M., HOPPE-SEYLER, G. F.: Klinische Gesichtspunkte zum Calciumphosphorstoffwechsel bei Steinträgern. *Urologe*, 6, 231-234, 1967
15. HODGKINSON, A., PYRAH, L. N.: The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Brit. J. Surg.*, 46, 10-18, 1958
16. FISKE, C. H., SUBBAROW, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 66, 375-400, 1925
17. SCHWILLE, P. O., ERNSTBERGER, W.: Ultrafiltrables Calcium und Magnesium im Serum von Gesunden und Nierensteinkranken. *Clin. Chim. Acta.*, 38, 379-384, 1972

18. PFORDTE, K., PONSOLD, W.: Beitrag zur Analytik des Calciums im Blutserum. Zschr. ges. exp. Med., 144, 31-38, 1967
19. BAYLINK, D., WERGEDAL, J., STAUFFER, M.: Formation, mineralization, and resorption of bone in hypophosphatemic rats. J. Clin. Invest., 50, 2519-2530, 1971
20. RAISZ, L. G., NIEMANN, I.: Effect of phosphate, calcium, and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture. Endocrinology, 85, 446-452, 1969
21. JOWSEY, J., BALASUBRAMANIAM, P.: Effect of phosphate supplements on softtissue calcification and bone turnover. Clin. Science, 42, 289-299, 1972
22. ZIEGLER, R., PFEIFFER, E. F.: The effect of exogenous and endogenous thyrocalcitonin on phosphaturia. Proc. Symp. TCT and C-Cells, London, Heinemann, 290-295, 1967
23. PERAULT-STAU, A. M., STAU, J. F.: Thyroid funktion and plasma phosphate level in rat. Endocrinology, 90, 558-562, 1972
24. SCHWILLE, P. O.: Untersuchungen zum Glucagon als mineralstoffwechselaktiven Prinzip. Langenbecks Archiv für Chirurgie, 207-210, 1972 (Suppl.)
25. WALSER, M.: Protein-binding of inorganic phosphate in plasma of normal subjects and patients with renal disease. J. Clin. Invest., 39, 501-506, 1960
26. SHIEBER, W., BIRGE, S. J., AVIOLI, L. V., TEITELBAUM, S. L.: Normocalcemic hyperparathyroidism with "normal" parathyroid glands. Arch. Surg., 103, 299-307, 1971
27. SCHWILLE, P. O.: Unveröffentlichte Daten

28. CHAMBERS, A., HODGKINSON, A., HORNUNG, G.:
Electron probe analysis of small urinary tract
calculi. *Inverstigative Urology*, 9, 376-384, 1972
29. POPOVTZER, M. M., MASSRY, S. G., COBURN, J. W.,
KOPPEL, M. H., DRINKARD, J. J., KLEEMAN, C. R.:
Calcium infusion test in renal failure. *Nephron*,
7, 400-412, 1970
30. CHEN, P. S., NEUMAN, W. F.: Renal excretion of
calcium by the dog. *Amer. J. Physiol.*, 180,
623-631, 1955
31. LIBERMAN, U. A., SPERLING, O., ATSMON, A., FRANK, M.
MODAN, M., A. DE VRIES; Metabolic and calcium
kinetic studies in idiopathic hypercalciuria.
J. Clin. Invest., 47, 2580-2590, 1968
32. AMENTA, J. S., HARKINS, M. L.: The use of dis-
criminant functions in laboratory medicine. *Amer.*
J. Clin. Path., 55, 330-341, 1971

Lebenslauf

Ich, Dorothee Elisabeth Kalbe, wurde am 3. 1. 1945 in Frankfurt/Main als Tochter des Augenarztes Dr. med. Georg Kalbe und seiner Ehefrau Dr. med. Helga Kalbe, praktische Ärztin, geboren. Ich wurde im Alter von 7 Jahren im April 1952 in die Freie Waldorfschule in Frankfurt/Main eingeschult, die ich bis zur Ablegung der Reifeprüfung am 5. März 1965 besuchte. Im Wintersemester 1965/66 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe- Universität in Frankfurt/Main mein Medizinstudium und bestand dort nach dem 2. Fachsemester am 10. 11. 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Danach wechselte ich an die Friedrich Alexander- Universität Erlangen, wo ich am 9. 11. 1968 die ärztliche Vorprüfung und am 14. 2. 1972 das medizinische Staatsexamen ablegte. Zum 1. Oktober 1972 nahm ich an der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn eine Medizinalassistentenstelle an.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
